

PENGARUH KONTRASEPSI HORMONAL PLANIBU® VERSUS DEPO PROGESTIN® TERHADAP FUNGSI HEPAR DAN PROFIL LIPID

EFFECT OF HORMONAL CONTRACEPTION PLANIBU® VERSUS DEPO PROGESTIN® ON LIVER FUNCTION AND LIPID PROFILE

Djaswadi Dasuki¹, Olga Sanger², Flourisa J Sudradjat³, Enny S Pamuji⁴

¹Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, FK UGM, Yogyakarta

²Bagian Obstetri dan Ginekologi, FK, Universitas Sam Ratulangi, Manado

³Puslitbang KB dan KR, BKKBN Pusat

⁴Bagian Obstetri dan Ginekologi, FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Injectable contraception was used by about 15% of contraceptive users in Indonesia. Safety of injectable contraceptive was necessary to study before Planibu® was marketed in Indonesia. Safety was measured through liver function and lipid profile parameters.

Objectives: To compare safety of Planibu® versus Depo Progestin® that was measured with liver function and lipid profile parameters

Design of Study: "Double Blind Randomized Controlled Trial (Double Blind RCT)" Planibu® versus Depo Progestin® nested on longitudinal surveillance and community based study in Purworejo district (LPKGM centre) and Manado municipality (Manado centre)

Methods: Study population was childbearing age women, married and wanted to delay or space pregnancy with injectable contraceptive in Purworejo district and Manado municipality. Clinical, gynecological and laboratory examination was done before injectable contraceptive was administered. Laboratory examination included liver function SGOT, SGPT and lipid profile HDL, LDL and total cholesterol. Eligible Subjects who met inclusion and exclusion criteria were 70 women. As many as 35 women received Planibu® injection and 35 women received Depo Progestin® injection every 3 months for 12 months in the same time. Before injection was administered, venous blood sampling was taken from each subject.

Results: Before using contraception, there was no statistical difference of liver function and lipid profile parameters between group Planibu® and Depo Progestin® ($p>0,05$). There was a statistically significant difference in the level of cholesterol, HDL, and SGOT during the 12 month of use Depo Progestin® ($p=0,000$, $p=0,009$ and $p=0,000$), although clinically it wasn't significantly different. There was a statistically significant difference in the level of cholesterol, SGOT and SGPT during the 12 month of use Planibu® ($p=0,038$, $p=0,000$ dan $p=0,018$), although clinically it wasn't significantly different. There was a statistically significant difference in the level of cholesterol and LDL during the 12 month of use Planibu® versus Depo Progestin® ($p<0,05$)

Conclusion: There was a statistically significant difference in the level of cholesterol, HDL, and SGOT during the 12 month of use Depo Progestin®, although clinically it wasn't significantly different. There was a statistically significant difference in the level of cholesterol, SGOT and SGPT during the 12 month of use Planibu®, although clinically it wasn't significantly different. There was a statistically significant difference in the level of cholesterol and LDL during the 12 month of use Planibu® versus Depo Progestin®, although clinically it wasn't significantly different. There was no difference clinically in the safety level of Planibu® versus Depo Progestin® shown by measurement result of liver function and lipid profile parameters.

Keywords: planibu, depo progestin, liver, lipid

PENDAHULUAN

Akseptor kontrasepsi suntik digunakan oleh sekitar 15% dari seluruh akseptor kontrasepsi atau sekitar 15 juta wanita di Indonesia. Kontrasepsi ini berperan untuk menghambat ovulasi sekaligus mengentalkan lendir serviks sehingga dapat mencegah masuknya sperma. *Safety* kontrasepsi suntikan dapat dilihat melalui pengukuran parameter fungsi hepar dan profil lipid.^{1,2,3}

Hepar berperan sebagai organ paling penting dalam metabolisme tubuh. Kelainan fungsi hepar dapat dilihat dari peningkatan kadar enzim

transaminase (SGOT dan SGPT) yang berhubungan dengan kerusakan sel hepar/ nekrosis hepatoseluler. Kerusakan sel hepar dapat disebabkan oleh beban proses metabolisme hormon steroid yang berlebihan melalui proses reduksi, oksidasi, hidrosilasi, dan konjugasi. Gangguan ini terutama terlihat pada penggunaan progesteron dalam dosis besar dan jangka panjang. Gangguan metabolisme ini dalam panjang dapat disertai dengan gangguan sekresi empedu yang menyebabkan gejala ikterus. Namun proses ini bersifat reversibel jika penggunaan obat dihentikan^{2,4,5,6,7}

Kontrasepsi suntikan menyebabkan perubahan metabolisme lemak melalui perubahan kadar HDL dan LDL. HDL bersifat antiatherogenik, sebaliknya kadar LDL dan trigliserida yang tinggi menyebabkan penimbunan kolesterol di perifer dan arteria koronaria yang menyebabkan penyakit kardiovaskuler. Faktor predisposisi hiperlipidemia dan gangguan kardiovaskuler adalah usia, merokok, alkoholisme dan lama penggunaan kontrasepsi. Penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang menyebabkan peningkatan LDL sedangkan kadar HDL bervariasi.^{8,9,10}

Pada penelitian ini akan dilakukan uji klinis terhadap pengaruh kontrasepsi hormonal Planibu dan Depo Progestin terhadap fungsi hepar dan profil lipid. Kontrasepsi suntikan Planibu® adalah produksi *Fahrenheit*, sedangkan kontrol adalah Depo Progestin® produksi Harsen yang isinya sama dan sudah terbukti aman serta dipakai dalam pelayanan kontrasepsi di Indonesia. Hipotesis penelitian adalah tidak terdapat perbedaan kadar parameter fungsi hepar dan profil lipid antara kelompok Planibu® dan Depo Progestin®.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini dikerjakan secara “double blind RCT”, yang bersarang pada survailan longitudinal dan berbasis masyarakat di Kabupaten Purworejo (senter LPKGM) dan di Kodya Manado (senter Manado). Ibu yang menghendaki kontrasepsi suntikan ditempatkan ke dalam kelompok Planibu® atau Depo Progestin® sesuai dengan “random allocation”. Kelompok Planibu® dan kelompok Depo Progestin® akan mendapat kontrasepsi suntikan setiap 3 bulan selama satu tahun.

Populasi penelitian adalah wanita usia reproduksi atau usia subur berstatus kawin dan ingin menunda atau menjarangkan kehamilan dengan menggunakan kontrasepsi suntikan di Kabupaten Purworejo dan Kodya Manado. Sebagai subyek dalam penelitian ini adalah wanita usia subur 20-35 tahun berstatus menikah, dalam keadaan sehat, tidak sedang hamil dan masih mengalami menstruasi. Subyek penelitian dipilih dari populasi yang memenuhi kriteria sebagai akseptor kontrasepsi suntikan yaitu wanita usia subur atau dalam usia reproduksi yang mempunyai indikasi untuk pemakaian kontrasepsi hormonal jangka panjang.

Pemeriksaan fisik, klinik, ginekologik dan laboratorik dilakukan sebelum kontrasepsi suntikan dimulai untuk menilai adanya kontra indikasi antara lain: kanker ginekologi, kanker payudara, radang panggul, perdarahan vaginal abnormal termasuk perdarahan uterus yang tidak jelas penyebabnya dan adanya kehamilan. Pemeriksaan fisik untuk mendeteksi kemungkinan adanya kontraindikasi yang mencakup diabetes mellitus, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, penyakit liver, hipersensitif terhadap hormon progesteron dan penyakit ginjal. Pemeriksaan laboratorik dilakukan untuk melengkapi penegakan diagnosis. Pemeriksaan laboratorik tersebut mencakup pemeriksaan fungsi hepar SGOT, SGPT dan pemeriksaan profil lipid HDL, LDL dan kolesterol total.

Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 70 orang selanjutnya diberikan informed consent. Subjek penelitian akan menerima suntikan DMPA setiap 3 bulan selama 12 bulan pada waktu yang sama. Sebelum suntikan diberikan, dilakukan pengambilan darah vena dari masing-masing akseptor untuk selanjutnya diproses menjadi serum, di kemas, dikirim dan dilakukan pemeriksaan kadar estradiol di laboratorium menurut cara yang terstandarisasi. Pemeriksaan laboratorium dilakukan oleh Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Uji klinik dapat dilaksanakan berdasar protokol penelitian yang telah di review dan diperolehnya persetujuan (Ethical Clearance) dari Komite Etik Nasional BKKBN. Hal ini penting dilakukan mengingat obat ini direncanakan untuk digunakan dalam program KB di Indonesia.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan hasil pemeriksaan parameter fungsi hepar (SGOT, SGPT) dan profil lipid (kolesterol, LDL, HDL) subyek penelitian sebelum mereka mendapatkan suntikan Planibu® dan Depo Progestin® (bulan ke-0). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik sebelum pemakaian suntikan Planibu® dan Depo Progestin® pada parameter fungsi hepar dan profil lipid ($p > 0,05$). Artinya terdapat homogenitas pada parameter fungsi hepar dan profil lipid pada kelompok Planibu® dan Depo Progestin® pada bulan ke-0.

Grafik 1 menunjukkan bahwa terdapat perubahan yang bermakna secara statistik pada

Tabel 1. Homogenitas Hasil Pemeriksaan Fungsi Hepar dan Profil Lipid sebelum Pemakaian Kontrasepsi Suntik

Komponen	Kontrasepsi Suntik				t	df	P
	Planibu®		Depo Progestin®				
	Mean	SD	Mean	SD			
SGOT	21.28	6.13	22.11	5.62	-0.603	68	0.549
SGPT	22.29	12.78	22.99	8.44	-0.274	68	0.785
Kolesterol	182.36	38.02	178.59	29.97	0.467	68	0.642
LDL	123.11	25.75	114.95	20.44	1.489	68	0.141
HDL	57.84	13.65	56.61	11.15	0.420	68	0.676

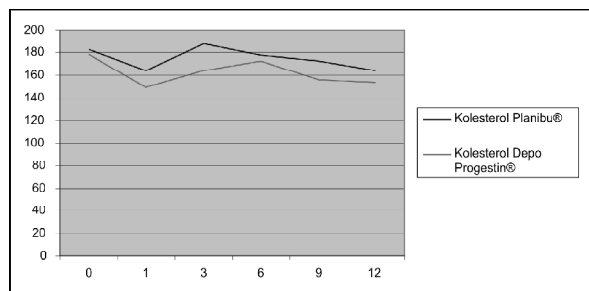
Kadar normal Kolesterol : 150 - 220 mg/dl

Kadar normal HDL : > 40 mg/dl

Kadar normal SGPT : ≤ 32 u/L

Kadar normal SGOT : ≤ 31 u/L

Kadar normal LDL : < 180 mg/dl

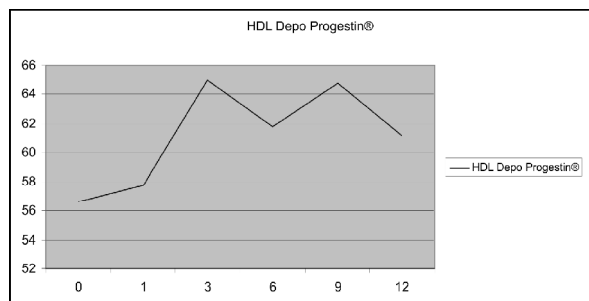


Kadar normal kolesterol : 150 - 220 mg/dl

Grafik 1. Perubahan kadar kolesterol selama 12 bulan pada kelompok Planibu® dan Depo Progestin®

kadar kolesterol selama 12 bulan pemakaian Planibu® ($p=0,038$), begitu juga pada pemakai Depo Progestin® ($p=0,000$), meskipun secara klinis tidak terdapat perbedaan yang bermakna (kadar normal kolesterol : 150 - 220 mg/dl)

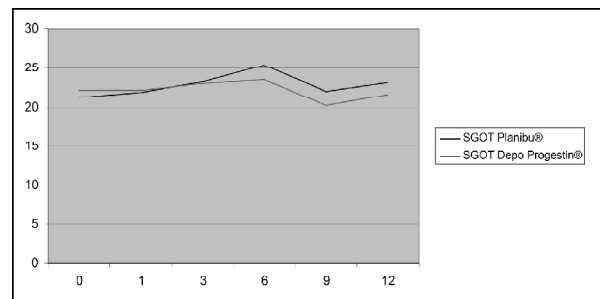
Grafik 2 menunjukkan bahwa terdapat perubahan yang bermakna secara statistik pada kadar HDL selama 12 bulan pemakaian Depo Progestin® ($p=0,009$), meskipun secara klinis tidak terdapat perbedaan yang bermakna (kadar normal HDL > 40 mg/dl)



Kadar normal HDL : > 40 mg/dl

Grafik 2. Perubahan kadar HDL selama 12 bulan pada kelompok Depo Progestin®

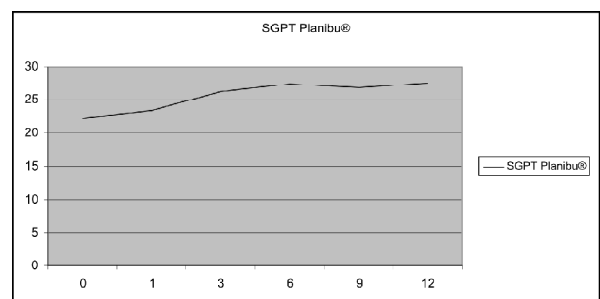
Grafik 3 menunjukkan bahwa terdapat perubahan yang bermakna secara statistik pada kadar SGOT selama 12 bulan pemakaian Planibu® ($p=0,000$), begitu juga pada pemakai Depo Progestin® ($p=0,000$), meskipun secara klinis tidak terdapat perbedaan yang bermakna (kadar normal SGOT : = 31 u/L)



Kadar normal SGOT : = 31 u/L

Grafik 3. Perubahan kadar SGOT selama 12 bulan pada kelompok Planibu® dan Depo Progestin®

Grafik 4 menunjukkan bahwa terdapat perubahan yang bermakna secara statistik pada kadar SGPT selama 12 bulan pemakaian Planibu® ($p=0,018$), meskipun secara klinis tidak terdapat perbedaan yang bermakna (kadar normal SGPT : = 32 u/L)



Kadar normal SGPT : = 32 u/L

Grafik 4. Perubahan kadar SGPT selama 12 bulan pada kelompok Planibu®

Tabel 2 menunjuk hasil pemeriksaan parameter fungsi hepar dan profil lipid sampai dengan 12 bulan pemakaian kontrasepsi suntikan Planibu® dan Depo Progestin®. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol, HDL dan SGOT selama 12 bulan pemakaian Depo Progestin®, walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol, SGPT dan SGOT selama 12 bulan pemakaian Planibu®, walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol dan LDL selama 12 bulan pemakaian Planibu® versus Depo Progestin® ($p < 0,05$).

dan SGPT-nya. Sebelum pemberian obat kadar enzim hepar yang menunjuk fungsi dari organ tersebut adalah tidak berbeda bermakna antara kelompok Planibu® dan Depo Progestin® ($p > 0,05$). Terjadi perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar SGOT selama 12 bulan pemakaian Planibu® dan Depo Progestin® ($p = 0,000$ dan $p = 0,000$), namun perubahan ini tidak signifikan secara klinis karena masih dalam batas normal. Kadar SGPT pada kelompok Planibu® mengalami peningkatan yang bermakna secara statistik ($p = 0,018$), namun tidak secara klinis. Jika kedua kelompok dibandingkan maka tidak terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara kelompok Planibu® dan Depo Progestin® ($p > 0,05$) (Tabel 2).

Tabel 2. Perubahan Kadar Fungsi Hepar dan Profil Lipid sampai 12 bulan Pemakaian Kontrasepsi Suntik

Komponen	Kontrasepsi Suntik	Bulan Kunjungan												p1
		0		1		3		6		9		12		
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Jumlah sampel	Planibu®	35		35		35		35		35		35		
	Depo Progestin®	35		30		32		31		35		34		
Kolesterol	Planibu®	182.36	38.02	164.14	34.93	187.10	37.53	177.75	31.77	172.86	32.23	164.11	43.59	0.038
	Depo Progestin® p2	178.59	29.97	149.39	26.36	164.44	24.02	172.59	36.78	155.76	26.66	153.68	28.76	0.000
		0.642		0.061		0.004		0.543		0.019		0.244		
HDL	Planibu®	57.84	13.65	61.09	14.61	62.86	23.00	64.05	15.79	65.69	19.36	60.32	15.05	0.146
	Depo Progestin® p2	56.61	11.15	57.73	13.37	64.98	19.74	61.75	18.65	64.77	18.84	61.16	15.69	0.009
		0.676		0.340		0.688		0.590		0.841		0.821		
LDL	Planibu®	123.11	25.75	119.94	20.69	122.20	29.77	123.40	21.77	120.05	25.50	126.55	29.29	0.780
	Depo Progestin® p2	114.95	20.44	109.67	18.86	109.21	20.62	114.03	22.45	113.73	21.97	107.76	23.18	0.253
		0.141		0.042		0.044		0.090		0.272		0.004		
SGOT	Planibu®	21.28	6.13	21.87	5.18	23.28	5.32	25.38	5.24	22.04	9.35	23.14	5.65	0.000
	Depo Progestin® P2	22.11	5.62	22.12	5.57	23.06	4.88	23.46	4.13	20.20	3.62	21.67	5.80	0.000
		0.549		0.854		0.862		0.105		0.288		0.290		
SGPT	Planibu®	22.29	12.78	23.35	8.98	26.19	11.88	27.36	12.63	26.72	17.23	27.46	11.67	0.018
	Depo Progestin® P2	22.99	8.44	22.77	6.68	23.02	5.83	25.08	10.43	22.98	7.13	23.49	9.36	0.852
		0.785		0.771		0.167		0.428		0.244		0.125		

p1 = tingkat signifikansi sampai 12 bulan kunjungan - repeated measures analysis

p2 = tingkat signifikansi antar kelompok – independent t-test

*) Signifikan Tingkat Kepercayaan 95%

Kadar normal Kolesterol : 150 - 220 mg/dl

Kadar normal HDL : > 40 mg/dl

Kadar normal LDL : < 180 mg/dl

Kadar normal SGOT : = 31 u/L

Kadar normal SGPT : = 32 u/L

Estrogen dan progesteron alami maupun sintetis dapat mempengaruhi proses biokimia dan fungsi fisiologi hepar. Hepar merupakan organ penting dalam proses metabolisme. Gangguan ini umumnya terjadi pada penggunaan obat hormonal dalam dosis besar dan jangka panjang. Gangguan sekresi empedu akibat kontrasepsi oral prosesnya sangat kompleks dan dapat merupakan hasil akhir dari efek hormon androgen terhadap metabolisme di parenkim sel hepar.^{2,4,5,6,7}

Pada penelitian ini efek penggunaan kontrasepsi suntik terhadap fungsi hepar diperiksa kadar SGOT

Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi gangguan fungsi hepar pada kedua kelompok penelitian karena perbedaan kadar enzim hepar pada kedua kelompok secara klinik adalah dalam batas normal.

Gangguan metabolisme lemak dan lipoprotein lebih mudah terjadi pada mereka dengan predisposisi hiperlipidemia atau penggunaan dosis besar jangka panjang. Kelainan ini sering dihubungkan dengan timbulnya gangguan sistem kardiovaskuler meskipun telah diketahui pula adanya faktor penentu lain yaitu usia, merokok, dan alkoholisme. Penggunaan

kontrasepsi hormonal jangka panjang memungkinkan peningkatan trigliserida plasma dan lipoprotein densitas rendah (*Low Density Lipoprotein*/LDL), sedangkan kadar lipoprotein densitas tinggi (*High Density Lipoprotein*/HDL) bervariasi. Diduga komponen estrogen dapat meningkatkan HDL, sedangkan progestin menurunkannya.^{8,9,10}

Kadar yang tinggi dari kolesterol dan LDL kolesterol dan kadar yang rendah dari HDL kolesterol akan meningkatkan risiko terjadinya *congestive heart disease* (CHD). Sebaliknya kadar rendah total kolesterol dan LDL kolesterol disamping tingginya kadar HDL kolesterol akan menurunkan risiko terjadinya CHD. Kadar HDL atau perubahan kadar tersebut merupakan prediktor yang baik untuk risiko CHD. Keadaan ini juga menunjukkan perubahan kadar lemak yang mengarah pada terjadinya peningkatan atau penurunan CHD. Keadaan sebaliknya adalah pada progestin sintetik akan menurunkan HDL kolesterol dan meningkatnya LDL kolesterol dan mempunyai pengaruh terhadap peningkatan CHD. Progestin yang mempunyai androgenik rendah seperti norethindrone (NET), NG, DG, dan GD cenderung meningkatkan HDL kolesterol.^{8,9,10}

Pada penelitian ini metabolisme lemak yang diukur mencakup kadar kolesterol, HDL dan LDL. Kadar tersebut diukur baik sebelum penggunaan maupun setelah penggunaan suntikan dan dibandingkan apakah ada perbedaan mengenai kadar profil lipid tersebut yang terkait dengan risiko terjadinya CHD.

Terdapat perubahan yang bermakna pada kadar kolesterol selama 12 bulan pemakaian Planibu® dan Depo Progestin® ($p=0,038$ dan $p=0,000$), namun perubahan ini tidak bermakna secara klinik karena masih dalam batas kadar kolesterol normal (grafik 1). Begitu pula jika kita melihat perubahan kadar HDL pada pemakai Depo Progestin® yang bermakna hanya secara statistik ($p=0,009$). Sedangkan pada kadar LDL tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok selama 12 bulan pemakaian. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol dan LDL selama 12 bulan pemakaian Planibu® versus Depo Progestin® ($p<0,05$), walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna.

Secara umum perubahan kadar kolesterol, HDL, dan LDL adalah sebanding pada kedua kelompok

Planibu® dan kelompok Depo Progestin®. Setelah 12 bulan pemakaian Planibu® dan Depo Progestin® tidak terjadi perubahan secara klinis karena untuk masing-masing kadar kolesterol, LDL dan HDL masih dalam batas normal.

KESIMPULAN

Setelah 12 bulan pemberian kontrasepsi suntik Planibu® dan Depo Progestin® yaitu terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol, HDL dan SGOT selama 12 bulan pemakaian Depo Progestin®, walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol, SGPT dan SGOT selama 12 bulan pemakaian Planibu®, walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar kolesterol dan LDL selama 12 bulan pemakaian Planibu® versus Depo Progestin®, walaupun secara klinik tidak berbeda bermakna, dan tidak ada perbedaan secara klinik pada tingkat keamanan Planibu® and Depo Progestin® yang ditunjukkan dari hasil pengukuran parameter fungsi hepar dan profil lipid

KEPUSTAKAAN

1. Vitumaen P, Leepipaiboon S, Kriengsinyot R, Vichaidith P, Ndavi Muia P, Sekadde-Kigundu CB, Mati JKG, Forest MG, Dikkeschei LD, Wolthers BG, D'archanges C. Pharmacodynamic effect of DMPA administered to lactating women on their male infants. *Contraception* 1996;54:153-7.
2. Siswosudarmo HR, Anwar HM, Emilia O. Teknologi kontrasepsi. Gadjah Mada University Press Yogyakarta. 2001.
3. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003;46(1 Suppl):7S-16S.
4. Kochman RH, Ackerman Z, Anteby EY. The Contraceptive for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. *Contraception* 1977;56:241-4.
5. Baziad A. Endokrinologi ginekologi. Media Aesculapius, Jakarta. 2003.
6. Williams CL, Stancel GM. Goodman and Gilman, The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. Mc Graw Hill. 1996.

7. Baziad A. Kontrasepsi hormonal. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo Jakarta. 2003.
8. Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen only contraceptives/ medications and lipid parameter in women age 40-42 years: result of a population-based cross sectional Norwegian survey. *Contraception* 2002;66:7-13.
9. Canto de Cetina TE, Luna MO, Cetina Canto JA. Menstrual pattern and lipid profiles during use of medroxy progesterone acetate and estradiol cypionate and NET-EN (200 mg) as contraceptive injections. *Contraception* 2004;69:115-9.
10. Proudler AJ, Godsland IF, Bruce R, Seed M, Wynn V. Lipid and carbohydrate metabolite risk markers for coronary heart disease and blood pressure in healthy non-obese premenopausal women of different racial origins in United Kingdom. *Metabolisme* 1996;45:328-33.